

УДК 547.791.1 + 577.113.3 + 547.455.5 + 578.823 + 661.718.1 + 661.634

# СИНТЕЗ БИСФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОТИДОВ – ПРОИЗВОДНЫХ (α-ФЕНИЛ)(α-ФТОР)МЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

С.В.Засуха, А.И.Гузырь, А.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович

Институт органической химии НАН Украины  
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: [sherm@ioch.kiev.ua](mailto:sherm@ioch.kiev.ua)

Ключевые слова: бисфосфонаты; 1,2,3-триазолы; нуклеозиды; нуклеотиды; фуранозиды

Разработаны методы синтеза фторсодержащих миметиков нуклеозид-дифосфатов на основе производных (α-фенил)(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты, содержащих остатки 2-{1-[4-перфторалкил-5-(толил-4-сульфонил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-этокси}-этилена и {2,2-диметил-6-[4-(толил-4-сульфонил)-5-пентафторэтил-1,2,3]триазол-2-ил]-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-метилена в качестве сложнотриазольных заместителей. Селективное моно- и дидеалкилирование метоксигрупп в тетраметиловом эфире (α-фенил)(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты даёт возможность получить с высокими выходами триметилловый и симметричный диметилловый эфиры, содержащие одну либо две свободные реакционноспособные функциональные группы фосфоновых кислот. Полученные моно- и симметричная дифосфоновые кислоты являются удобными исходными веществами для синтеза смешанных эфиров (α-фенил)(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты путём этерификации кислотных групп в условиях реакции Мицунобу с применением как простых алифатических спиртов (н-бутанола), так и аналогов нуклеозидов, содержащих первичную спиртовую группу: 2-{1-[4-перфторалкил-5-(толил-4-сульфонил)-[1,2,3]триазол-2-ил]-этокси}-этанол и {2,2-диметил-6-[4-(толил-4-сульфонил)-5-пентафторэтил-1,2,3]триазол-2-ил]-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-метанола в качестве реагентов. Структура полученных соединений доказана с использованием методов ИК-, ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P) спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Цитотоксичность и антивирусная активность синтезированных соединений были исследованы на модели вируса Эпштейна-Барра. Обнаружено соединение, обладающее значительным ингибирующим влиянием на репродукцию вируса Эпштейна-Барра.

## THE SYNTHESIS OF BISPHOSPHONATE ANALOGUES OF NUCLEOTIDES – DERIVATIVES OF (α-PHENYL)(α-FLUORO)METHYLENEBISPHOSPHONIC ACIDS

S.V.Zasukha, O.I.Guzyr, G.P.Gudz, Yu.G.Shermolovich

**Key words:** bisphosphonates; 1,2,3-triazoles; nucleozides; nucleotides; furanozides

The synthetic methods of fluorine-containing mimetics of nucleoside-diphosphates based on the derivatives of (α-fluoro)(α-phenyl)methylenebisphosphonic acid containing the residues of 2-{1-[4-(toluene-4-sulfonyl)-5-perfluoroalkyl-1,2,3]triazol-2-yl]-ethoxy}-ethelene and {2,2-dimethyl-6-[4-(toluene-4-sulfonyl)-5-pentafluoroethyl-1,2,3]triazol-2-yl]-tetrahyro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-methylene as ester groups have been developed. Selective mono- and bis- dealkylation of methoxy- groups in the tetramethyl ester of (α-fluoro)(α-phenyl)methylenebisphosphonic acid allows to prepare in high yields the corresponding trimethyl or symmetrical dimethyl esters containing one or two free reactive phosphonic acids groups. These compounds are convenient starting materials for the synthesis of mixed esters of (α-fluoro)(α-phenyl)methylenebisphosphonic acid by esterefication of acidic functionalities using simple aliphatic alcohols (n-butanol) and such analogues of nucleosides as 2-{1-[4-(toluene-4-sulfonyl)-5-perfluoroalkyl-1,2,3]triazol-2-yl]-ethoxy}-ethanols and {2,2-dimethyl-6-[4(toluene-4-sulfonyl)-5-pentafluoroethyl-1,2,3]triazol-2-yl]-tetrahyro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]-methanol. The structure of the compounds obtained has been proven using the methods of IR, NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P) spectroscopy, mass-spectra, and elemental analysis. The cytotoxicity and antiviral activity of the compounds synthesized have been studied on the model of the Epstein-Barr virus. The compound possessing a significant inhibitory effect on the Epstein-Barr virus reproduction has been found.

## СИНТЕЗ БІСФОСФОНАТНИХ АНАЛОГІВ НУКЛЕОТИДІВ – ПОХІДНИХ (α-ФЕНІЛ)(α-ФТОР)МЕТИЛЕНБІСФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

С.В.Засуха, О.І.Гузир, Г.П.Гудзь, Ю.Г.Шермолович

**Ключові слова:** бісфосфонати; 1,2,3-триазолі; нуклеозиди; нуклеотиди; фуранозиди

Розроблені методи синтезу фторовмісних міметиків нуклеозид-дифосфатів на основі похідних (α-феніл)(α-фтор)метиленбісфосфонової кислоти, що містять залишки 2-{1-[4-перфторалкіл-5-(толіл-4-сульфоніл)-[1,2,3]триазол-2-іл]-етокси}-етилена та {2,2-диметил-6-[4-(толіл-4-сульфоніл)-5-пентафторетіл-1,2,3]триазол-2-іл]-тетрагідротріфуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл]-метилена в якості естерних груп. Селективне моно- та дидеалкілювання метоксигруп у тетраметиловому естері (α-феніл)(α-фтор)метиленбісфосфонової кислоти дає можливість отримати з високими виходами відповідні триметилловий та симетричний диметилловий естери, які містять один або два вільних реакційноздатних функціональних залишки фосфонових кислот. Отримані моно- та симетрична дифосфонові кислоти є зручними вихідними сполуками для синтезу змішаних естерів (α-феніл)(α-фтор)метиленбісфосфонової кислоти шляхом етерифікації кислотних груп в умовах реакції Міцунобу із застосуванням як простих аліфатичних спиртів (н-бутанолу), так і аналогів нуклеозидів, які містять первинну спиртову групу:

*2-{1-[4-перфторалкіл-5-(толіл-4-сульфоніл)-[1,2,3]триазол-2-іл]-етокси}-етанолів та {2,2-диметил-6-[4-(толіл-4-сульфоніл)-5-пентафторетил-[1,2,3]триазол-2-іл]-тетрагідрофуто[3,4-*d*][1,3]діоксол-4-іл]-метанолу в ролі реагентів. Структура отриманих сполук була доведена з використанням методів ІЧ-, ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу. Цитотоксичність і антивірусна активність синтезованих сполук були досліджені на моделі вірусу Епштейна-Барра. Знайдена сполука, що чинить значний інгібуючий вплив на репродукцію вірусу Епштейна-Барра.*

Инфекции, вызываемые вирусами гепатита С и В, а также вирусом иммунодефицита человека, являются причинами серьёзных заболеваний. Наиболее распространенными лекарствами, применяемыми для лечения этих заболеваний, являются нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеаз. После проникновения в клетку нуклеозиды или их аналоги фосфорилируются до нуклеозид-5'-моно-, ди- или трифосфатов. В большинстве случаев трифосфаты представляют собой именно те структуры, которые ингибируют синтез ДНК или РНК за счёт блокирования полимераз или путём внедрения модифицированных нуклеотидов в молекулы ДНК или РНК. Эффективность используемых в настоящее время нуклеозидных лекарств зависит от их активации в клетке нуклеозидными (превращение нуклеозидов в нуклеотиды) и нуклеотидными киназами (превращение мононуклеотида в 2- или 3-нуклеотид) киназами. Для избежания трудностей при фосфорилировании ненатуральных нуклеозидов в клетке как альтернативные лекарственные формы применяются уже фосфорилированные нуклеозиды (нуклеотиды) [1-3]. Считается, что производные нуклеозид-монофосфатов являются значительно более липофильными и могут проникать через клеточные мембраны и освобождать нуклеозид-монофосфат внутри клетки, обходя таким образом первую стадию фосфорилирования киназами, которая часто бывает наиболее трудной среди трёх стадий фосфорилирования ненатуральных нуклеозидов [4]. Наиболее существенным недостатком ненатуральных нуклеозидов, фосфорилированных обычными (натуральными) фосфатами, является нестабильность последних по отношению к химическому и ферментативному гидролизу. Для стабилизации нуклеотидов были исследованы миметики нуклеозид ди- и трифосфатов [5]. Один из подходов к синтезу таких миметиков базируется на модификации мостикового положения ди- и трифосфатов [6-9]. В частности, метилен- и галогенметилен, ди- и трифосфатные миметики более стабильны к химическому и ферментативному гидролизу.

Ранее мы сообщали о синтезе новых фторсодержащих аналогов нуклеозидов, проявляющих антивирусную активность [10], и фторсодержащих производных метиленбисфосфоновых кислот [11]. Целью настоящего исследования стала разработка методов синтеза фторсодержащих миметиков нуклеозид-дифосфатов из этих соедине-

ний для последующего изучения их антивирусной активности.

В качестве исходных фосфорорганических соединений мы использовали триметиловый эфир **2** и симметричный диметиловый эфир **3** ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты. Указанные вещества были нами синтезированы селективным моно- и дидеалкилированием тетраметилового эфира ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты **1** с использованием раствора йодида натрия в ацетоне в качестве реагента. Так, соединение **2** с выходом 91% было получено при медленном добавлении раствора одного эквивалента йодида натрия в ацетоне к тетраметилому эфиру **1** при комнатной температуре и последующем катионном ( $\text{H}^+$ ) обмене образующейся моноватриевой соли.

Кипячение соединения **1** с двумя эквивалентами йодида натрия в ацетоне приводит к образованию с практически количественным выходом симметричной динатриевой соли, которая была переведена в дифосфоновую кислоту **3** путём катионного ( $\text{H}^+$ ) обмена (схема 1).

Полученные таким образом три- и диметиловые эфиры ( $\alpha$ -фенил) ( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты **2** и **3** представляют собой устойчивые в нормальных условиях вещества, растворимые в органических растворителях. Возможность синтеза из этих соединений смешанных эфиров вначале была проверена этерификацией *n*-бутанолом триметилового и диметилового эфиров **2** и **3** в условиях реакции Мицунобу с использованием в качестве реагентов трифенилфосфина и диизопропилдизазодикарбоксилата (DIAD) (схема 1). Триметиловый-*n*-бутиловый эфир **4** и симметричный диметиловый-ди-*n*-бутиловый эфир **5** были нами получены в виде смеси диастереомеров с выходами 21% и 44% соответственно. Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  соединения **4** представляют собой многокомпонентные мультиплеты (при -192 м.д. и 13 м.д. соответственно), образующиеся вследствие наложения сигналов ядер фтора и фосфора с различными химическими сдвигами. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединения **5** представляет собой мультиплет при -190.6 м.д. Ввиду близости значений химических сдвигов сигналы ядер фосфора всех диастереомеров проявляются в ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектре в виде дублета при 12 м.д. с КССВ  $^2J(^{31}\text{P}^{19}\text{F})$  равной 66 Гц. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **4** и **5** содержат двойные наборы сигналов для алифатических и ароматических ядер углерода, кроме сигналов для углеродов метокси- и оксиметиле-

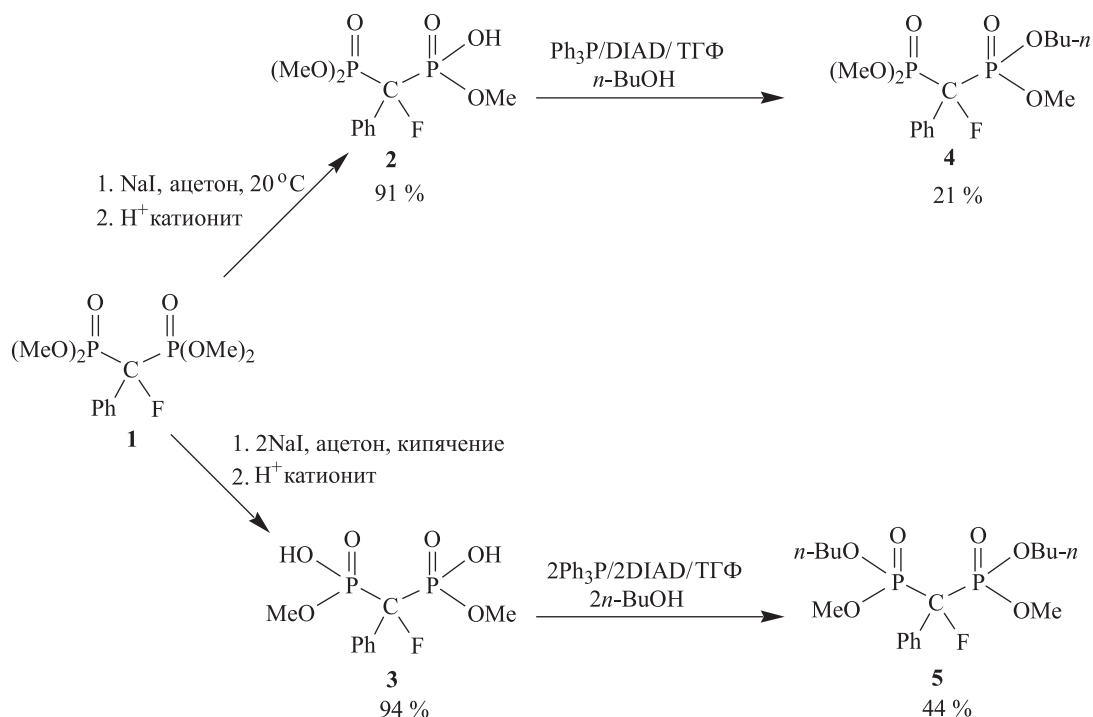


Схема 1

новой групп, а также четвертичных ядер углерода, связанных с атомом фтора и двумя атомами фосфора, которые проявляются для обоих соединений в виде мультиплетов при  $\sim 55$  м.д. ( $\text{OCH}_2$ ),  $\sim 68$  м.д. ( $\text{OCH}_3$ ) и  $\sim 96$  м.д. ( $\text{CF}$ ) соответственно. ИК-спектры соединений **4** и **5** характеризуются интенсивными полосами поглощения валентных колебаний  $\text{P}=\text{O}$  группы при 1021 (**4**) и 1017  $\text{cm}^{-1}$  (**5**).

Аналогичным образом реагируют с три- и диметилowymi эфирами ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиле-

бисфосфоновой кислоты **2**, **3** и содержащие реакционноспособную спиртовую группу фторсодержащие аналоги нуклеозидов: 2-[1-4-( $n$ -толилсульфонил)-5-(перфторалкил)-2Н-1,2,3-триазол-2-ил]этоксиэтанола **6a,b** (схема 2).

Анализ состава продуктов, полученных после обработок реакционных смесей с помощью ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии, показал, что монозамещенный остатком 2-[1-4-( $n$ -толилсульфонил)-5-(перфторалкил)-2Н-1,2,3-триазола эфир **7** и сим-

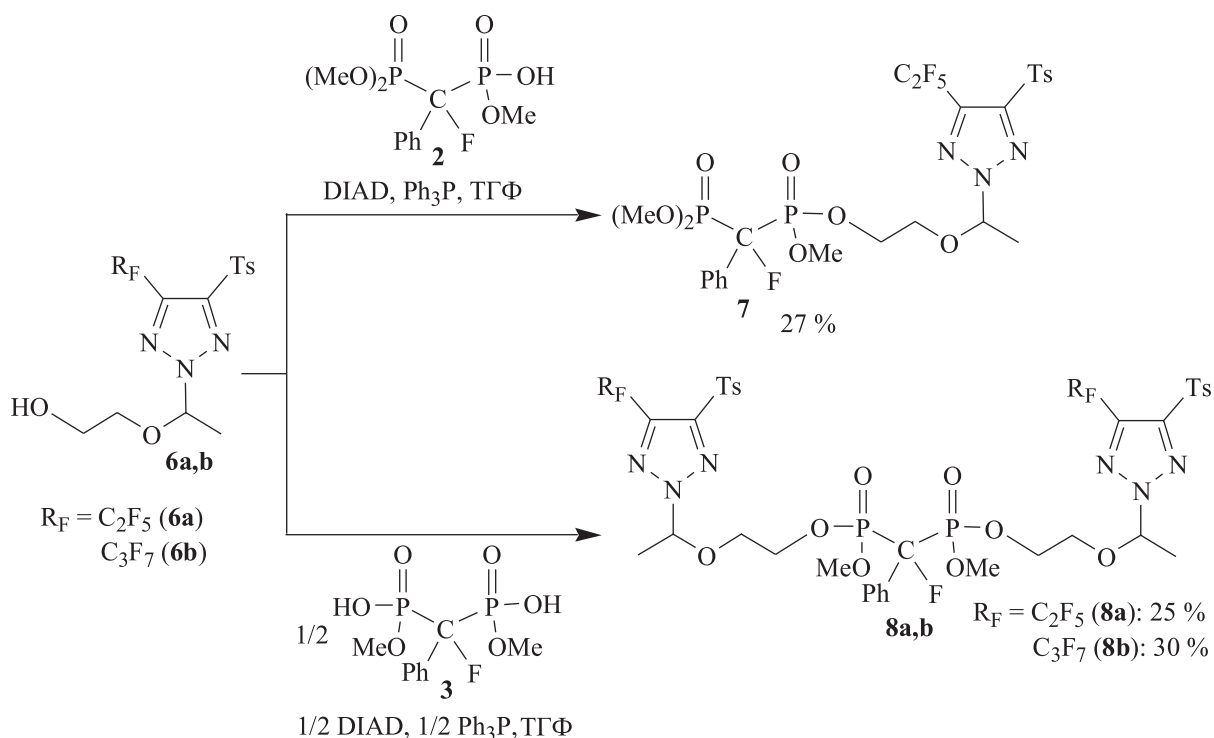


Схема 2

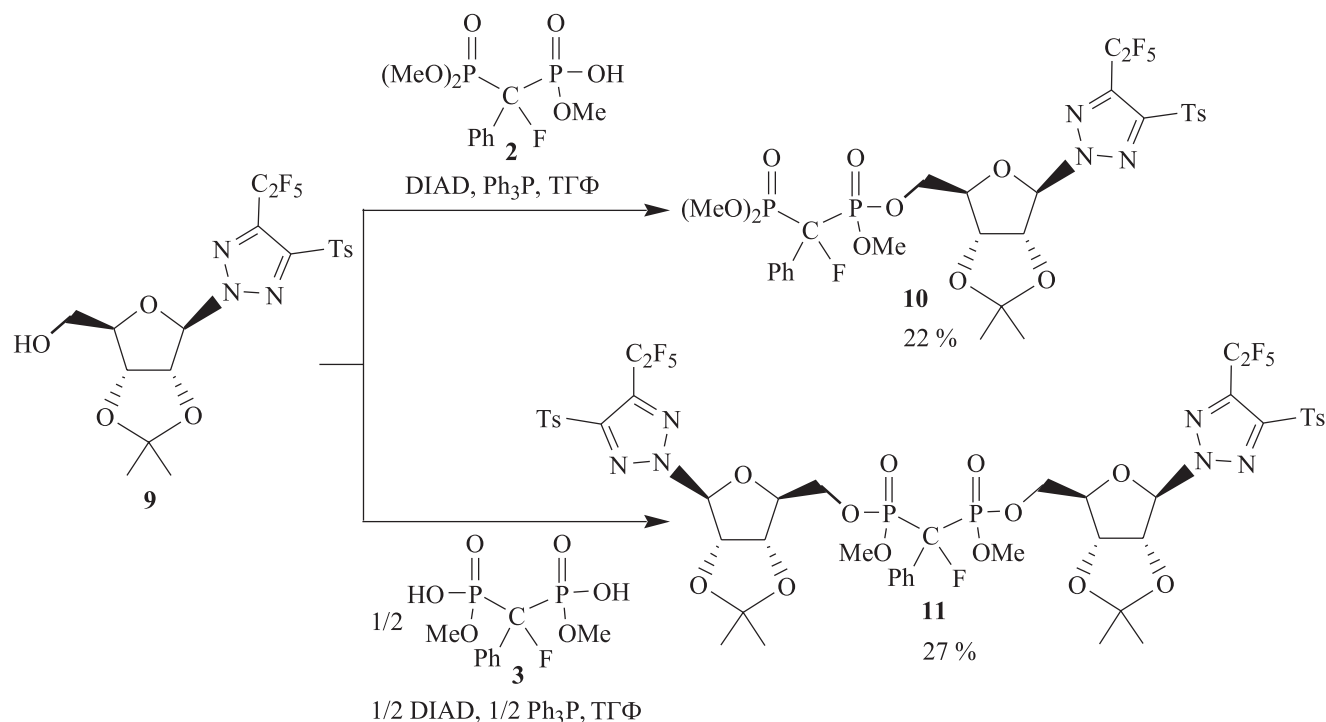


Схема 3

метричные дизамещенные эфиры **8a,b** являются основными продуктами реакции Мицунобу, однако соединения **7** и **8a,b** были нами выделены с небольшими выходами (25-30%) ввиду их частичного разложения при хроматографической очистке на колонке с силикагелем. Соединения **7** и **8a,b** представляют собой хорошо растворимые в полярных органических растворителях масла. Они были охарактеризованы как диастереомерные смеси с помощью методов ЯМР. Для монозамещённого аналога нуклеозида **7** сигнал в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  проявляется в виде дублета при 12.3 м.д. ( $^2J_{\text{PF}} = 67$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  содержит группы сигналов в характерных областях поглощения для ядра фтора у четвертичного атома углерода (мультиплет при -191.7 м.д.) и сигналы для пентафторэтильного заместителя [синглеты при -108.6 м.д. ( $\text{CF}_2$ ) и -83.6 м.д. ( $\text{CF}_3$ )]. Химические сдвиги, интегральная интенсивность и мультиплетность сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  находятся в полном соответствии с предложенной структурой соединения **7**. Подобно соединению **6** реагирует с фосфоновыми кислотами **2** и **3** и 2-(2',3'-O-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафторметил)-2H-1,2,3-триазол **9** с образованием соединений **10** и **11**, которые были нами выделены в индивидуальном состоянии с помощью колоночной хроматографии в виде смеси диастереомеров. (схема 3).

В случае соединений **10** и **11** нам удалось получить три индивидуальные фракции с разными значениями  $R_{\text{F}}$ . Как и в случае соединений **7** и **8a,b**, спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  соединений **10** и **11** содержат аналогичные группы сигналов в обла-

стях поглощения, характерных для ядра фосфора фосфонатной группы (дублет при ~12 м.д.), ядра фтора, связанного с четвертичным атомом углерода (мультиплет при ~ -192 м.д.) и пентафторалкильного заместителя (синглеты при -109 и -84 м.д.). Ввиду наличия нескольких диастереомеров в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах соединений **10** и **11** наблюдаются несколько групп сигналов как для алифатических, так и для ароматических ядер углерода. В ИК-спектрах валентные колебания  $\text{P}=\text{O}$  групп представлены интенсивными полосами поглощения в области 1027-1035  $\text{cm}^{-1}$ .

Деалкилирование метокси-групп в соединении **11** и снятие изопропенильной защиты гидроксильных групп было нами осуществлено *in situ* последовательным действием избытка триметилбромсилана и водного метанола на его раствор в хлористом метиле (схема 4). Реагентом для снятия изопропенильной защиты [15] в данном случае выступает бромистый водород, образующийся при действии водного метанола на находящийся в реакционной смеси избыток  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ .

Соединение **12** было охарактеризовано с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$ . Так, спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  представляет собой мультиплет в области поглощения ядер фосфора фосфоновых кислот (8.54 м.д.). В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  для ядра фтора у четвертичного атома углерода наблюдается также мультиплет при -185.2 м.д., тогда как сигналы для пентафторэтильного заместителя прописываются синглетами при -108.69 м.д. ( $\text{CF}_2$ ) и -83.59 м.д. ( $\text{CF}_3$ ) соответственно. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **12** в отличие от исходного соединения **11** не содержит сигналов углеродов



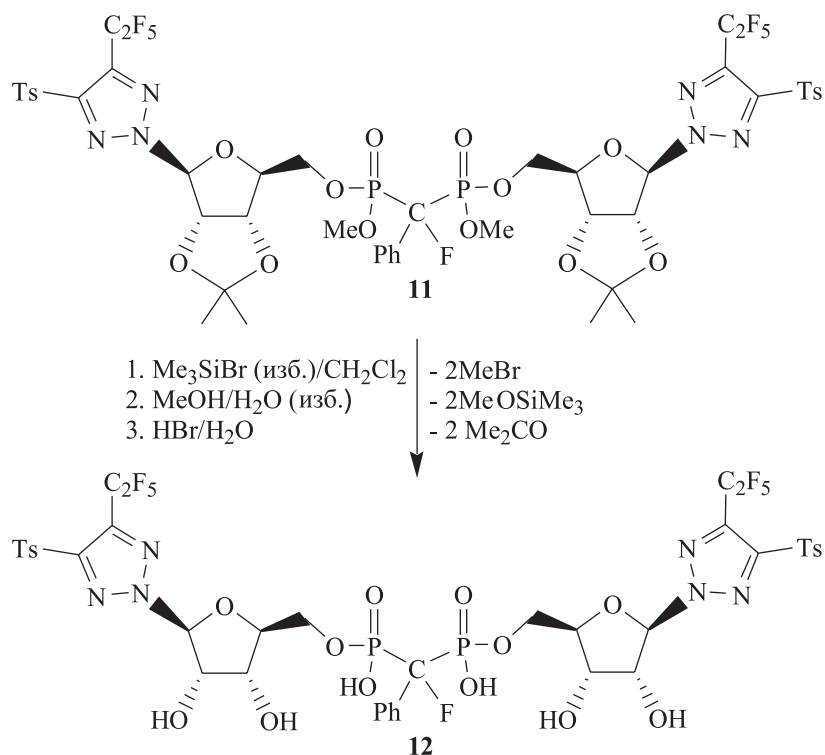


Схема 4

метильных групп изопропенильной защиты в алифатической области поглощения (~ 25 м.д.) и сигналов, характерных для метокси-групп (~ 55 м.д.).

Цитотоксичность и противовирусная активность синтезированных соединений были исследованы в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.Заболотного НАН Украины на модели вирусов Эпштейна-Барра (ВЭБ), аденовируса человека и вируса простого герпеса 1-го типа. Полученные результаты будут предметом отдельной публикации. В настоящей работе только отметим, что исследование влияния соединения **11** на репродукцию ВЭБ, выполненное по методу Real-time PCR с использованием тест-системы «ЭБАРПОЛ – РВ» на приборе qTOWER 2.0/2.2 Analytik Jena (Германия), показало, что в концентрации 10 мкг/мл оно ингибирует репродукцию вируса на 65%. Учитывая невысокий уровень токсичности этого соединения (864 мкг/мл) и, соответственно, высокий показатель индекса селективности (SI 86) можно сделать предварительный вывод о перспективности более детального изучения противовирусной активности соединений данного типа.

### Експериментальна частина

Все эксперименты с веществами, чувствительными к влаге воздуха, проводились в атмосфере сухого аргона с использованием стандартной техники Шленка. Аналоги нуклеозидов **6a**, **6b**, **9** получены по методам, описанным ранее [10, 12, 13]. Для соединения **9** гидроксильные группы в положении 2,3 фуранозного цикла были защищены введением изопропенильного заместителя по извест-

ной методике [14]. ЯМР  $^1\text{H}$  (299.94 и 400.13 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100.62 МГц),  $^{19}\text{F}$  (188.14 МГц), и  $^{31}\text{P}$  (80.95 МГц) спектры были записаны на спектрометрах Varian VXR-300, Bruker Avance 400 и Varian Gemini-200 при комнатной температуре с использованием TMS как внутреннего и  $\text{H}_3\text{PO}_4$  как внешнего стандартов. В качестве внутреннего стандарта на ядрах  $^{19}\text{F}$  использовался  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta_{\text{F}} = -162.9$  м.д. относительно сигнала в  $\text{CCl}_3\text{F}$ ), значения химических сдвигов приведены в шкале  $\delta$  относительно  $\text{CCl}_3\text{F}$ . Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки Merck 60 (0.063-0.2 мкм). Для тонкослойной хроматографии использовались пластинки марки Macherey-Nagel; Polygram® Sil G/UV254. Для ионообменной хроматографии применялся катионит марки КУ-2-8гС в  $\text{H}^+$  форме. Масс-спектры были сняты с использованием Agilent 1100 Series HPLC прибора, оснащенного диодной матрицей и Agilent LC/MSD SL масс селективным детектором (ионизационный метод: API-ES). Масс-спектры FAB регистрировали на масс-спектрометре 7070 EQ VG Analytical (энергия пучка аргона 6 эВ), для повышения ионизации соединений добавляли KI. ИК-спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70. Температуры плавления определялись на столике Кюфлера. Элементный анализ был проведен в микроаналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Растворители предварительно абсолютизировались по стандартным методикам.

**2-[1-(4-(*n*-Толлилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]этанол** **6a** получен по методу [10] из 0,34 г (1 ммоль) *NH*-три-

азола, 0,11 г (1,2 ммоль) винилоксиэтанола. Желтое масло. Выход – 0,21 г (50%).  $R_f = 0.6$  (этилацетат/гептан, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.82 д ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.37–3.41 м (1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 3.62–3.71 м (3H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 5.87 кв ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 1H,  $\text{CHN}$ ), 7.37–7.93 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -109.50 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.30 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.70 с ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 21.89 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 61.40 с ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 71.45 с ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 92.88 с ( $\text{CHN}$ ), 108.90–120.11 м ( $\text{C}_2\text{F}_5$ ), 128.82 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.32 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.0$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.03 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ). Найдено, %: C 41.92, H 3.73, N 9.82.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 41.96, H 3.76, N 9.79.

**2-[1-(4-(*n*-Толилсульфонил)-5-(гептафторо-пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)этокси]этанол 6b** получен по методу [10] из 0,39 г (1 ммоль) *NH*-триазола, 0,11 г (1,2 ммоль) винилоксиэтанола. Желтое масло. Выход – 0,25 г (53%).  $R_f = 0.55$  (этилацетат/гептан, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.82 д ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.37–3.41 м (1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 3.62–3.71 м (3H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$ ), 5.88 кв ( $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц, 1H,  $\text{CHN}$ ), 7.37–7.92 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -126.41 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -107.60 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -81.22 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 40.12, H 3.37, N 8.85.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 40.09, H 3.36, N 8.87.

**2-(2',3'-О-Изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафторометил)-2H-1,2,3-триазол 9** получен по методу [14] из 0,47 г (1 ммоль) нуклеозида, 15 мл сухого ацетона и 0,1 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Бесцветный порошок. Выход – 0,46 г (90%).  $R_f = 0.65$  (этилацетат/гексан, 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.66 дд ( $J_{\text{HH}}=4.4$ , 12.6 Гц, 1H, 5'-H), 3.81 дд ( $J=2.8$ , 12.6 Гц, 1H, 5''-H), 4.57 м (1H, 4'-H), 4.95 дм (1H, 3'-H), 5.06 дм (1H, 2'-H), 6.27 д ( $J_{\text{HH}}=1.5$  Гц, 1H, 1'-H), 7.38–7.92 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -109.61 м (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.20 м (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.81 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 25.10 с ( $\text{CH}_3$ ), 27.02 с ( $\text{CH}_3$ ), 63.11 с ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 81.78 с ( $\text{CHO}$ ), 85.67 с ( $\text{CHO}$ ), 89.90 с ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 100.39 с ( $\text{CHN}$ ), 114.30 с ( $\text{OCO}$ ), 108.70–119.67 м ( $\text{C}_2\text{F}_5$ ), 128.89 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.28 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.0$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 146.40 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.70 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ). Найдено, %: C 44.48, H 3.95, N 8.16.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 44.45, H 3.93, N 8.18.

**Триметилловый эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты 2.** В реакционную колбу в атмосфере сухого аргона при комнатной температуре помещают раствор тетраметилового эфира ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **1** (2,21 г, 6,77 ммоль) в 9 мл сухого ацетона. При перемешивании при комнатной температуре прикапывают раствор NaI (0,51 г, 3,40 ммоль) в 4,5 мл сухого ацетона в течение 10 мин. Реакционную смесь выдерживают 50 мин

до образования бесцветного осадка и прибавляют последовательно с интервалом в 1 ч растворы 0,25 г (1,67 ммоль) NaI в 4,5 мл ацетона и 0,13 г (0,87 ммоль) NaI в 4,5 мл ацетона. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат в вакууме масляного насоса. Полученную натриевую соль растворяют в небольшом количестве воды и пропускают через колонку с катионитом. Воду отгоняют, остаток сушат в вакууме. К маслянистому остатку прибавляют хлороформ (3 мл) и оставляют на 5 дней при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре хлороформом, фильтрат упаривают, остаток сушат в высоком вакууме (0.02 мм рт. ст.). Масло бледно-желтого цвета. Выход – 1,68 г (91%). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1052 ( $\text{P=O}$ ), 3423 ( $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.59 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.36–7.71 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ), 11.10 уш (1H,  $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 10.80 м ( $^2J_{\text{PF}}=68.2$  Гц, 1P), 13.30 м ( $^2J_{\text{PF}}=68.2$  Гц, 1P). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.60 т ( $^2J_{\text{FP}}=68.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 54.92 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.31 м ( $\text{OCH}_3$ ), 95.74 м ( $^1J_{\text{CP}}=156.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=190.6$  Гц, CF), 125.17 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.27 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.56 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 132.20 дм ( $^2J_{\text{CF}}=19.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 313.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 38.48, H 4.84, P 19.84.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 38.75, H 4.65, P 20.05.

**Р, Р'-Диметилловый эфир фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты 3.** В реакционной колбе в атмосфере сухого аргона растворяют свежепрокаленный NaI (1,84 г, 12,2 ммоль) в 30 мл сухого ацетона. К полученному раствору прибавляют одной порцией 2 г (6,13 ммоль) тетраметилового эфира фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты **1** и реакционную смесь кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном и сушат в вакууме. Полученную динатриевую соль растворяют в небольшом количестве воды и пропускают через колонку с катионитом. Воду отгоняют, остаток сушат в вакууме масляного насоса. Твердое вещество бледно-желтого цвета. Выход – 1,73 г (94%). Т. пл. – 142°C. ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 993 ( $\text{P=O}$ ), 3209 ( $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 3.62 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.40–7.80 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ), 11.70 уш. (2H,  $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): -186.90 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.3$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 53.80 м ( $\text{OCH}_3$ ), 96.40 м ( $^1J_{\text{CP}}=148.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=190.2$  Гц, CF), 125.20 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.60 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.00 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 134.60 дм ( $^2J_{\text{CF}}=17.90$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 297.0 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 36.26, H 4.39, P 20.78.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 36.75, H 4.05, P 20.50.

**Общая методика получения эфиров 4, 5, 7, 8, 10, 11.** В колбе Шленка в атмосфере сухого аргона к раствору  $\text{Ph}_3\text{P}$  в сухом ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  прикапывают DIAD. После образования в реакционной смеси бесцветного осадка прикапывают раствор спирта (*n*-бутанол для соединений **4, 5**; нуклеозид **6** для **7, 8**; нуклеозид **9** для **10, 11**) в сухом ТГФ. Реакционную смесь выдерживают 10 мин, прикапывают раствор кислоты **2-3** в сухом ТГФ, оставляют на ночь, упаривают в вакууме, добавляют небольшое количество диэтилового эфира (для соединений **4, 5** используют гексан) и снова оставляют на ночь в морозильной камере холодильника. Осадок отфильтровывают, промывают холодным эфиром (гексаном), фильтрат упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем.

**Бутилтриметиловый эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты **4**.** Получен из 0,42 г (1,60 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 8 мл ТГФ, 0,28 г (1,60 ммоль) DIAD, 0,12 г (1,60 ммоль) *n*-бутанола, 0,50 г (1,60 ммоль) **2** в 7 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,12 г (21%). Эфир очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.8$  (этилацетат). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1021 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.82 т ( $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 т ( $^3J_{\text{HH}}=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.41 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61–4.24 м (22H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 7.35–7.73 м (6H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): 12.80 м. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): -191.6 м (CF). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.41 с ( $\text{CH}_3$ ), 13.50 с ( $\text{CH}_3$ ), 18.37 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.50 с ( $\text{CH}_2$ ), 32.20 д ( $^4J_{\text{CP}}=5.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 32.45 д ( $^4J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 55.00 м ( $\text{OCH}_3$ ), 68.40 м ( $\text{OCH}_2$ ), 95.76 м ( $^1J_{\text{CP}}=155.3$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.4$  Гц, CF), 125.04 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.1$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.6$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 128.24 с, уш ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.43 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 132.18 м ( $C_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 369.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 45.66, H 6.29, P 16.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 45.51, H 6.17, P 16.75.

**Р, Р'-Бис(метилбутиловый) эфир ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метилен-бисфосфоновой кислоты **5**** получен из 0,88 г (3,36 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 15 мл ТГФ, 0,68 г (3,36 ммоль) DIAD, 0,25 г (3,36 ммоль) *n*-бутанола, 0,5 г (1,68 ммоль) **3** в 15 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,30 г (44%). Очищен хроматографически с использованием смеси этилацетат/гексана (4:1) в качестве элюента.  $R_f = 0.54$  (этилацетат/гексан, 4:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1017 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.76 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95–4.19 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.27–7.65 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (гексан,  $\delta$ , м.д.): -190.60 м. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

$\delta$ , м.д.): 13.20 с ( $\text{CH}_3$ ), 13.28 с ( $\text{CH}_3$ ), 18.14 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.16 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.27 с ( $\text{CH}_2$ ), 18.29 с ( $\text{CH}_2$ ), 32.00 м ( $\text{CH}_2$ ), 32.23 м ( $\text{CH}_2$ ), 54.64 м ( $\text{OCH}_3$ ), 68.10 м ( $\text{OCH}_2$ ), 95.50 м (CF), 124.82 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.6$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 127.93 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.30 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 132.00 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 411.2 (100) [ $\text{M}^+$ ]. Найдено, %: C 49.76, H 7.12, P 15.10.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{FO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: C 49.87, H 7.01, P 14.79.

**Триметил (2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(пентафтороэтил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метилен]бисфосфонат **7**** получен из 0,49 г (1,87 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 10 мл ТГФ, 0,32 г (1,87 ммоль) DIAD, 0,80 г (1,87 ммоль) **6a** в 5 мл ТГФ, 0,58 г (1,87 ммоль) **2** в 5 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,36 г (27%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.55$  (этилацетат). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки смесью этилацетат/хлороформ (3:2).  $R_f = 0.26$  (этилацетат/хлороформ, 3:2). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1027 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.76 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 3.38–4.38 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.65 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.66–5.91 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.36–7.94 м (9H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.30 дм ( $^2J_{\text{PF}}=67.1$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.70 м (CF), -108.63 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.60 с (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.10 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 20.17 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 20.20 с ( $\text{CH}_3$ - $C_{\text{аром}}$ ), 21.67 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.05 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.47 м ( $\text{OCH}_2$ ), 66.56 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.43 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.71 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.86 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 92.27 с (CH), 92.43 с (CH), 92.58 с (CH), 92.64 с (CH), 95.60 м ( $^1J_{\text{CP}}=154.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.9$  Гц, CF), 109.36 твк ( $^2J_{\text{CF}}=39.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.6$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 118.24 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.00 тд ( $^3J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.4$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 128.35 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.70 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.82 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 130.10 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 131.68 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 135.65 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.9$  Гц,  $C_{\text{гет}}$ ), 136.27 с ( $C_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 148.93 с ( $C_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 762 (100) [ $\text{M}+\text{K}$ ].

**Диметил бис(2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(пентафтороэтил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метилен]бисфосфонат **8a**** получен из 0,77 г (2,94 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 25 мл ТГФ, 0,54 г (2,94 ммоль) DIAD, 1,26 г (2,94 ммоль) **6a** в 5 мл ТГФ, 0,44 г (1,48 ммоль) **3** в 10 мл ТГФ. Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,41 г (25%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат),  $R_f = 0.12$  (этилацетат/гексан, 1:1). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки смесью ди-



этиловый эфир/ацетон (1:1).  $R_f = 0.82$  (диэтиловый эфир/ацетон, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{см}^{-1}$ : 1031 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.75 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.36-4.40 м (8H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.70 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 5.85 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.92 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=67.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.10 м (1F, CF), -109.30 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -84.10 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.14 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.21 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.25 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 21.71 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.10 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.60 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.46 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 68.76 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.92 д ( $^2J_{\text{CP}}=7.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 92.31 с (CH), 92.48 с (CH), 92.62 с (CH), 92.68 с (CH), 95.50 м ( $^1J_{\text{CP}}=156.4$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.1$  Гц, CF), 109.37 ткв ( $^2J_{\text{CF}}=39.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.6$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 118.28 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.0$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=285.6$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.03 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.43 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.72 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.93 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.12 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.65 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.68 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.9$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.26 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1159 (100) [M+K].

**Диметил бис(2-{1-[4-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-(гептафторопропил)-2-Н-1,2,3-триазол-2-ил]этокси}этил)[фенил( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат 8b** получен из 0,29 г (1,10 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 8 мл ТГФ, 0,18 г (1,10 ммоль) DIAD, 0,51 г (1,10 ммоль) **6b** в 3 мл ТГФ, 0,16 г (0,54 ммоль) **3** в 4 мл ТГФ. Масло желтоватого цвета. Выход – 0,20 г (30%). Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:9 => 1:1 => чистый этилацетат),  $R_f = 0.12$  (этилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{см}^{-1}$ : 1029 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.75 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.35-4.36 м (8H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.71 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 5.86 м (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.34-7.91 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.80 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.6$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.60 м (1F, CF), -125.60 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -106.70 м (4F,  $\text{CF}_2$ ), -80.50 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.24 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.31 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 20.35 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 21.80 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.13 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.60 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.50 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.80 м ( $\text{OCH}_2$ ), 68.94 м ( $\text{OCH}_2$ ), 92.39 с (CH), 92.56 с (CH), 92.71 с (CH), 92.77 с (CH), 95.65 м ( $^1J_{\text{CP}}=155.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.2$  Гц, CF), 105.80-122.10 м ( $\text{C}_3\text{F}_7$ ), 125.11 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.49 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.84 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.14 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.81 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.72 т ( $^2J_{\text{CF}}=31.5$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 136.47 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.30 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1259 (100) [M+K].

**Триметил (2-(2',3'-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2H-1,2,3-триазол)[( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат 10** получен из 0,24 г (0,88 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 6 мл ТГФ, 0,16 г (0,88 ммоль) DIAD, 0,46 г (0,88 ммоль) **9** в 3 мл ТГФ, 0,28 г (0,88 ммоль)

**2** в 3 мл ТГФ. Очищен хроматографически с использованием последовательного градиентного элюирования смесями этилацетат/гексан (1:1 => чистый этилацетат).  $R_f = 0.08$  (этилацетат/гексан, 1:1). Продукт содержал примесь  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ , которую отделили хроматографированием основной фракции после первой колонки с использованием смеси диэтиловый эфир/ацетон (4:1) в качестве элюента. Продукт выделяется 3-мя отдельными фракциями. Общий выход – 0,16 г (22%).

**I фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,04 г (6%).  $R_f = 0.73$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.54 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.2$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.1$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.1$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.59 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.90 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.19 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.27 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.96 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.8$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.8$  Гц, CF), -109.44 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.06 с (3F,  $\text{CF}_3$ ).

**II фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,08 г (11%).  $R_f = 0.65$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.51 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.3$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.3$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 д ( $^3J_{\text{HP}}=10.5$  Гц, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.60 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.16 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.22 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.32-7.91 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.91 м. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.2$  Гц, CF), -109.29 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.00 с (3F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.80 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 25.30 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.88 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.19 м ( $\text{OCH}_3$ ), 66.84 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.4$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.83 с (CH), 84.83 с (CH), 87.35 с (CH), 87.42 с (CH), 95.81 м ( $^1J_{\text{CP}}=152.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.0$  Гц, CF), 99.03 с (CH), 109.31 ткв ( $^2J_{\text{CF}}=40.2$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.0$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.48 с (OCN), 118.31 квт ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.08 тд ( $^3J_{\text{CP}}=4.5$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.47 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.93 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.25 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.71 дм ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.14 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.34 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2\text{-C}_{\text{гет}}$ ), 146.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.78 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ).

**III фракция.** Масло бледно-желтого цвета. Выход – 0,04 г (6%).  $R_f = 0.58$  (диэтиловый эфир/ацетон, 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 3.65 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.39 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.58 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.3$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.5$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.16 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.94 м (9H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.04 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): -192.24 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.4$  Гц, CF), -109.37 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -84.04 с (3F,  $\text{CF}_3$ ).

**Диметил бис([2-(2',3'-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2H-1,2,3-триазол][( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метил]ен]бисфосфонат 11** получен из 0,79 г (3,01 ммоль)  $\text{Ph}_3\text{P}$  в 24 мл ТГФ, 0,52 г



(3,01 ммоль) DIAD, 1,53 г (3,01 ммоль) **9** в 9 мл ТГФ, 0,45 г (1,51 ммоль) **3** в 12 мл ТГФ. Очищен хроматографічно з використанням послідовного градієнтного елюювання сумішми етилацетат/гексан (1:9 => 1:1) продукт виділяється 3-мя окремими фракціями. Загальний вихід – 27%.

**I фракція.** Бесцветное твердое вещество. Выход – 0,04 г (2%). Т. пл. – 75°C.  $R_f = 0.62$  (етилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1027 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.56 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.34 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.56 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.65 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.85 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.07 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.17 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.20 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.25 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.35-7.94 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.00 д ( $^2J_{\text{PF}}=68.6$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.61 т ( $^2J_{\text{FP}}=68.6$  Гц, CF), -108.77 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -108.71 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.50 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.80 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.23 с ( $\text{CH}_3$ ), 25.26 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.82 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.05 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.7$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.18 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.64 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.6$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.80 д ( $^2J_{\text{CP}}=5.3$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.45 с (CH), 81.70 с (CH), 84.67 с (CH), 84.77 с (CH), 87.50 с (CH), 87.55 с (CH), 87.61 с (CH), 87.66 с (CH), 95.52 м ( $^1J_{\text{CF}}=156.9$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=194.6$  Гц, CF), 98.60 с (CH), 98.81 с (CH), 109.31 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=40.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.46 с ( $\text{OCO}$ ), 114.48 с ( $\text{OCO}$ ), 118.40 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=35.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.6$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.10 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.50 м ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.96 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.73 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.19 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.44 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.8$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.86 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**II фракція.** Бесцветное твердое вещество. Выход – 0,24 г (13%). Т. пл. – 78°C.  $R_f = 0.54$  (етилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1033 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.34 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.55 м (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.22 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.58 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.86 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 4.92 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.12 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 5.16 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.6$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.23 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.25 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.34-7.94 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.50 д ( $^2J_{\text{PF}}=69.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.44 т ( $^2J_{\text{FP}}=69.4$  Гц, CF), -108.80 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -108.71 с (2F,  $\text{CF}_2$ ), -83.53 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.77 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.21 с ( $\text{CH}_3$ ), 25.25 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.80 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.85 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.13 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.36 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.5$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.64 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.87 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.8$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.70 с (CH), 81.75 с (CH), 84.76 с (CH), 84.80 с (CH), 87.34 с (CH), 87.40 с (CH), 87.58 с (CH), 87.63 с (CH), 95.58 м ( $^1J_{\text{CP}}=154.7$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=193.7$  Гц, CF), 98.76 с (CH), 98.95 с (CH), 109.30 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=39.8$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.3$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.44 с ( $\text{OCO}$ ), 114.50

с ( $\text{OCO}$ ), 118.30 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=36.4$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=287.1$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.05 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.4$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.9$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.43 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.92 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.98 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.24 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.57 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.6$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.09 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.16 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.32 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.41 т ( $^2J_{\text{CF}}=33.2$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.10 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.77 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.83 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1033 ( $\text{P}=\text{O}$ ). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**III фракція.** Бесцветное твердое вещество. Выход – 0,28 г (15%). Т. пл. – 68°C.  $R_f = 0.39$  (етилацетат/гексан, 1:1). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1035 ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.54 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 м (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.24 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.39 м (1H,  $\text{OCH}$ ), 4.61 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 4.98 м (2H,  $\text{OCH}$ ), 5.15 д ( $^3J_{\text{HH}}=5.7$  Гц, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6.17 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 6.22 с (1H,  $\text{OCHN}$ ), 7.36-7.93 м (13H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.50 д ( $^2J_{\text{PF}}=67.8$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$ , м.д.): -191.57 т ( $^2J_{\text{FP}}=67.8$  Гц, CF), -108.72 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -83.53 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.72 с ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 25.16 с ( $\text{CH}_3$ ), 26.77 с ( $\text{CH}_3$ ), 55.27 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.1$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 55.31 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.3$  Гц,  $\text{OCH}_3$ ), 66.45 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.3$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 66.84 д ( $^2J_{\text{CP}}=6.4$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 81.52 с (CH), 81.70 с (CH), 84.60 с (CH), 84.75 с (CH), 86.91 с (CH), 87.00 с (CH), 87.23 с (CH), 87.30 с (CH), 95.60 м ( $^1J_{\text{CP}}=154.6$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.1$  Гц, CF), 98.68 с (CH), 99.00 с (CH), 109.23 т к в ( $^2J_{\text{CF}}=40.2$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=254.0$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 114.40 с ( $\text{OCO}$ ), 114.48 с ( $\text{OCO}$ ), 118.23 к в т ( $^2J_{\text{CF}}=36.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=286.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 125.00 т д ( $^3J_{\text{CP}}=4.5$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=10.7$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.45 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.90 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.00 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.20 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 131.45 д м ( $^2J_{\text{CF}}=18.2$  Гц,  $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.00 с ( $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.19 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 136.27 т ( $^2J_{\text{CF}}=32.9$  Гц,  $\text{CF}_2$ - $\text{C}_{\text{гет}}$ ), 146.17 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 146.18 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.66 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 149.71 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ). ИК-спектр, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1035 ( $\text{P}=\text{O}$ ). MS: m/z (%): 1327 (100) [M+K].

**Бис([2-(2',3'-гидрокси- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(*n*-толилсульфонил)-5-(пентафтороэтил)-2H-1,2,3-триазол])[фенил( $\alpha$ -фтор)метил]фосфоновая кислота **12**.** В колбе Шленка в атмосфере сухого аргона растворяют 0,17 г (0,13 ммоль) нуклеотида **11** в 3 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . При комнатной температуре прикапывают 0,34 г (2,22 ммоль, избыток)  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  и перемешивают и течении 10 ч. К полученной реакционной смеси прибавляют 10 мл метанола и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают в вакууме, сырой продукт очищают флеш-хроматографией на колонке с силикагелем с использованием последовательно хлороформа и метанола в качестве элюентов. Твердый остаток растворяют в минимальном объеме метанола и высаживают продукт добавлением нескольких капель воды. Вязкое масло. Выход – 0,08 г (50%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.39 с (6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 3.60-4.27 м у ш (12H, CH,  $\text{CH}_2$ ,

ОН), 5.71 с (1H, OCHN), 5.90 с (1H, OCHN), 7.08 с уш (ОН), 7.53-7.88 м (13H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.54 м ( $^2J_{\text{PF}}=67.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\delta$ , м.д.): -185.20 м (1F, CF), -108.69 с (4F,  $\text{CF}_2$ ), -83.59 с (6F,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.18 с ( $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{аром}}$ ), 66.36 м ( $\text{OCH}_2$ ), 70.51 с (CH), 74.42 с (CH), 85.03 м (CH), 97.72 с (CH), 95.60 м ( $^1J_{\text{CP}}=154.6$  Гц,  $^1J_{\text{CF}}=195.1$  Гц, CF), 108.99 ткв ( $^1J_{\text{CF}}=252.0$  Гц,  $^2J_{\text{CF}}=40.0$  Гц,  $\text{CF}_2$ ), 117.85 квт ( $^1J_{\text{CF}}=287.9$  Гц,  $^2J_{\text{CF}}=34.9$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 126.52 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.07 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.23 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129.38 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.41 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 134.15 т ( $^2J_{\text{CF}}=36.0$  Гц,  $\text{C}_{\text{гет}}\text{-CF}_2$ ), 135.30 с ( $\text{C}_{\text{гет}}\text{-SO}_2$ ), 146.28 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 148.26 с ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ).

## Выводы

1. Показана возможность применения триметилового и симметричного диметилового эфи-

ров ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты в качестве исходных соединений для синтеза смешанных эфиров в условиях реакции Мицунобу.

2. Разработан метод синтеза первых представителей аналогов нуклеотидов на основе ( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты, содержащих производные 4-тозил-5-полифторалкил-1,2,3-триазолов с ациклическими и углеводными заместителями в качестве сложноэфирных остатков.

3. Обнаружена высокая способность диметил бис([2-(2',3'-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-( $n$ -толилсульфонил)-5-(пентафторэтил)-2H-1,2,3-триазол])[( $\alpha$ -фенил)( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоната **11** ингибировать репродукцию вируса Эпштейна-Барра.

## Литература

1. Wagner C. R., Iyer V. V., McIntee E. J. *Medicinal Research Reviews*, 2000, Vol. 20, No.6, pp.417-451.
2. Jones R. J., Bischofberger N. *Antiviral Research*, 1995, Vol. 1-2, No.27, pp.1-17.
3. Perigaud C., Girardet J.-L., Gosselin G., Imbach J.-L. *Advances in Antiviral Drug Design*, 1995, Vol. 2, pp.147-172.
4. Bonnaffé D., Dupraz B., Ughetto-Monfrin J., Namane A., Henin Y., Dinh T. M. *J. of Organic Chem.*, 1996, Vol. 3, No.61, pp.895-902.
5. Engel R. *Chem. Rev.*, 1977, Vol. 3, No.77, pp.349-367.
6. Ma Q.-F., Bathurst I. C., Barr P. J., Kenyon G. L. *J. of Med. Chem.*, 1992, Vol. 11, No.35, pp.1938-1941.
7. Li R., Muscate A., Kenyon G. L. *Bioorg. Chem.*, 1996, Vol. 3, No.24, pp.251-261.
8. Shipitsin A. V., Victorova L. S., Shirokova E. A., Dyatkina N. B., Goryunova L. E., Beabashvili R. Sh., Hamilton C. J., Roberts S. M., Krayevsky A. J. *of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1999, No.8, pp.1039-1050.
9. Yanachkov I., Wright G. E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 1994, Vol. 1-3, No.13, pp.339-350.
10. Kanishchev O. S., Gudzh G. P., Shermolovich Yu. G., Zagorodnya S. D., Golovan A. V., Kurova A. O., Nesterova N. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.1, pp.30-37.
11. Guzyr O. I., Zasukha S. V., Vlasenko S. V., Chernega A. N., Rozhenko A. B., Shermolovich Yu. G. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, No.24, pp.4154-4158.
12. Kanishchev O. S., Timoshenko V. M., But S. A., Chernega A. N., Shermolovich Yu. G. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2008, Vol. 6, No.4, pp.65-70.
13. Kanishchev O. S., Gudzh G. P., Shermolovich Yu. G., Nesterova N. V., Zagorodnya S. D., Golovan A. V. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2011, Vol. 10, No.30, pp.768-783.
14. Bello A. M., Poduch E., Fujihashi M., Amani M., Li Y., Crandall I., Hui R., Lee P. I., Kain K. C., Pai E. F., Kotra L. P. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 5, No.50, pp.915-921.
15. Greene T. W., Wuts P. G. M., *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Надійшла до редакції 14.11.2014 р.